

*Paris 1971*

FACULTE DE MEDECINE XAVIER - BICHAT

---

ANNÉE 1971

N° 76

**THÈSE**

POUR LE

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

(DIPLOME D'ETAT)

Par

**VIGNOLLE Michel-Pierre-Jean**

Né le 22 Mars 1935 à NANTES (Loire - Atlantique)

---

Présentée et soutenue publiquement le

1971

---

**TRAITEMENT PAR LA SPIROLACTONE  
DES OEDEMES CIRRHOTIQUES REFRACTAIRES  
A L'ACTION DU TRIAMTERENE  
ET DE L'AMILORIDE**

Président : M. CONTE, Professeur



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41547106\\_0027](https://archive.org/details/IA41547106_0027)

**THÈSE**

POUR LE

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

(DIPLOME D'ETAT)

Par

**VIGNOLLE Michel-Pierre-Jean**

Né le 22 Mars 1935 à NANTES (Loire - Atlantique)

---

Présentée et soutenue publiquement le

1971

**TRAITEMENT PAR LA SPIROLACTONE  
DES OEDEMES CIRRHOTIQUES REFRACTAIRES  
A L'ACTION DU TRIAMTERENE  
ET DE L'AMILORIDE**

Président : M. CONTE, Professeur





TRAITEMENT PAR LA SPIROLACTONE

DES OEDEMES CIRRHOTIQUES REFRACTAIRES A L'ACTION

DU TRIAMTERENE ET DE L'AMILORIDE

---



A MA FEMME.

A MES ENFANTS.





A NOTRE PRESIDENT DE THESE ,  
MONSIEUR LE PROFESSEUR CONTE,

Professeur de Clinique médicale à la Faculté,  
Médecin des Hôpitaux de Paris,  
Chef de service à l'Hôpital Saint-Antoine,

qui a bien voulu me faire  
le très grand honneur de  
présider cette thèse.



A MONSIEUR LE DOCTEUR R.VIGUIE

Professeur associé au Collège de Médecine

des Hôpitaux de Paris

Chef de Service au Centre Hospitalier d'Argenteuil

Avec ma très grande reconnaissance pour  
l'enseignement reçu dans son service et  
pour les responsabilités qu'il a bien  
voulu me confier.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.VESIN

Avec ma respectueuse amitié et toute  
ma gratitude pour l'aide précieuse qu'il  
m'a apportée dans l'élaboration de ce  
travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G.LAURENCE

Professeur de clinique chirurgicale à la Faculté

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Avec le très respectueux souvenir d'un  
ancien externe de son service.



## INTRODUCTION

Le traitement du syndrome oedémato-ascitique du cirrhotique a été très longtemps limité aux ponctions évacuatrices d'ascite associées à un régime désodé plus ou moins suivi .Mais les énormes pertes en électrolytes et en protéines qui en résultaient étaient très néfastes chez ce sujet fragile.

Un énorme progrès a été réalisé par l'utilisation des gluco-corticoïdes (29) ,tant pour la diurèse obtenue,que par l'amélioration importante de l'état général.Mais la résistance de certains oedèmes aux gluco-corticoïdes a amené l'introduction dans ce traitement de nombreux diurétiques ,actifs sur la diurèse sodique:

les uns-chlorothiazides,acide étacrynique,furosémide,entraînant en même temps une importante diurèse potassique.

les autres - triamterène ,amiloride et spiro lactone respectant en principe le capital potassique.

L'oedème réfractaire du cirrhotique est donc devenu rare.

Mais la puissance même de ces diurétiques ,jointe à la fragilité de l'équilibre hydroélectrolytique du cirrhotique fait surgir de nouvelles difficultés :





- déplétion potassique déterminée par les dérivés thiazidiques, la furosémide, l'acide étacrynique, alors que l'organisme du cirrhotique est déjà appauvri en  $K^+$  (II, 13, 20)

- alcalose entraînée par ces diurétiques

- insuffisance rénale fonctionnelle entraînée par les diurétiques, d'autant plus importante qu'ils sont plus puissants (22), avec baisse de la filtration glomérulaire, de la natrémie, de la tension artérielle et augmentation de l'urée sanguine, signe d'alarme.

- déshydratation entraînée par la furosémide, l'acide étacrynique et surtout la spiro lactone à cause de son effet d'accumulation, déshydratation s'accompagnant parfois d'hyperammonniémie de très mauvais pronostic, avec tous les troubles neurologiques caractéristiques de l'encéphalopathie porto-cave.

Néanmoins certains diurétiques nouveaux: triamterène, amiloride et spiro lactone représentent dans le traitement de l'oedème du cirrhotique un important progrès, car ils n'entraînent pas de diurèse potassique sensible, qui aggraverait encore la déplétion potassique de l'organisme du cirrhotique.

De nombreux travaux expérimentaux ont permis d'élucider le mode d'action très proche du triamterène (3, 10, 12, 16, 24) et de l'amiloride. (1, 2, 6, 7, 14, 15, 17).



LE TRIAMTERENE agit sur le tube distal en bloquant les échanges entre  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ . Il n'est pas antagoniste de l'aldostérone, puisque toujours actif après surrénalectomie, dans l'expérimentation animale. Il provoque une diurèse modérée caractérisée par une excrétion accrue d'eau, de  $\text{Na}^+$ , de  $\text{Cl}^-$ , de  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , cependant que la sécrétion du  $\text{K}^+$  est diminuée.

Mais l'arrêt du traitement entraîne la cessation de son action, voire même un phénomène de rebond en rapport avec l'hyperaldostéronisme secondaire.

LE MK 870 OU AMILORIDE a une action très voisine: ce diurétique, agit aussi sur le tube distal en diminuant les échanges  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ : Il provoque une diurèse un peu plus importante d'eau, de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Cl}^-$ , et réduit, en principe, l'élimination urinaire de  $\text{K}^+$  et d' $\text{H}^+$ . Lui aussi est actif chez l'animal surrénalectomisé, et, là encore, l'arrêt du traitement amène une reprise de l'accumulation oedémateuse (17).

Par contre, LA SPIROLACTONE (4) a un mode d'action différent au niveau du tube distal. Elle agit par antagonisme direct, de type compétitif, avec l'aldostérone: elle est en effet inactive chez l'animal surrénalectomisé où elle inhibe l'action des injections d'aldostérone. Elle diminue la réabsorption du  $\text{Na}^+$  et réduit la sécrétion du  $\text{K}^+$ . Peu active chez l'individu normal, son effet est considérable lorsqu'existe un hyperaldostéronisme, en particulier chez le cirrhotique (30). Cette action s'installe après 48 heures de latence et il existe un effet d'accumulation imposant un arrêt du traitement avant l'assèchement complet.



Elle provoque une très forte diurèse aqueuse et sodée, et une rétention de  $K^+$  qu'il faut surveiller.

Il est donc très intéressant pour le thérapeute de savoir manier, chez le cirrhotique, ces diurétiques n'entraînant pas de perte notable de  $K^+$ , et d'avoir plusieurs moyens à sa disposition c'est à dire: d'une part triamterène et amiloride, d'autre part spiro lactone.

Mais, comme nous le verrons, à cause des risques déjà exposés, les indications doivent en être soigneusement pesées.

---





## MATERIEL CLINIQUE - OBSERVATIONS

Nous avons étudié 9 malades, tous atteints de syndrome oedémato-ascitique lié à une cirrhose éthylique.

Tous présentaient une forte rétention de  $\text{Na}^+$  et une natriurie effondrée en rapport avec l'hyperaldostéronisme secondaire des cirrhotiques.

DANS UN PREMIER TEMPS ces 9 malades ont été mis pendant une semaine au repos avec régime désodé modéré, c'est à dire apportant environ 3g de  $\text{ClNa}$ , dans l'espoir d'une reprise spontanée de la diurèse sodique (28).

DANS UN SECOND TEMPS une tentative d'assèchement par delta-cortisone a été pratiqué, mais tous ont résisté à son action diurétique.

DANS UN TROISIEME TEMPS ces 9 malades ont été traités, en l'absence de contre-indication formelle, par des diurétiques épargnant le potassium: triamtérène puis amiloride (I), amiloride seul (II), triamtérène seul (III, IV, V, VI, VII, VIII, IX).

Les doses utilisées ont été de 30mg d'amiloride par 24h (I) et de 300mg de triamtérène (III, IV, V, VI, VII, VIII, IX).

Ce sont les doses habituellement utilisées (8).

Enfin dans un cas (II), on a doublé la posologie sans



plus de résultat.

Dans les 9 cas, on a constaté une résistance à l'action de ces deux diurétiques, cette résistance s'installant soit d'emblée (I, VI, VII), soit après une assez longue diurèse mais insuffisamment prolongée (II, III, IV, V, VIII, IX), résistance alors secondaire.

DANS UN QUATRIEME TEMPS, devant la persistance de l'ascite, un traitement par la spirolactone a été institué,

- soit spirolactone seule à la dose habituelle de 600 mg par 24 H (I, II, V, VII, IX) et dans un cas (VI) de 400 mg seulement,
- soit association de triamtérène et de spirolactone aux doses de 300 mg par 24 H (III, IV, VIII)\*

L'assèchement a cette fois été obtenu.

---

\* On précise que la spirolactone utilisée a été la Spironolactone.



OBSERVATION N° I

Madame **DOC.**, agée de 46 ans présente une cirrhose éthylique avec oedème et ascite. Son poids est de 58,200kg.

EXAMENS BIOLOGIQUES on note à l'entrée:

- natrémie 136meq/l
- kaliémie 3,7meq/l
- urée sanguine 0,15 g/l
- natriurie 1 mEq/24h
- kaliurie 22 mEq/24h

EVOLUTION

-- La malade est mise au repos avec régime désodé, puis, devant l'absence de diurèse sodée, reçoit des gluco-corticoïdes pendant 8 jours.

Là encore la diurèse sodée n'est pas obtenue.

-- Madame D... reçoit ensuite 30mg d'amiloride par 24h pendant 8 jours. La diurèse sodique s'élève peu, atteignant un maximum de 22 mEq par 24h. La diurèse potassique est à 18 mEq/24h.

-- Madame D... reçoit alors 300 mg de triamterène par 24h pendant 6 jours. La diurèse sodique maximum ne dépasse pas 33 mEq/24h, la kaliurie étant à 20 mEq/24h. L'urée est à 0,17 g/l, la natrémie à 133 mEq/l, la kaliémie à 4 mEq/l. Le poids est de 58 kg.





-- Devant la persistance de l'ascite, on prescrit alors la spiroolactone à la dose de 600 mg/24h, pendant 12 jours. La diurèse sodique atteint alors le chiffre considérable de 326 mEq/24h, la diurèse potassique étant de 25/24h.

A la fin du traitement:

- urée sanguine 0,22 g/l
- natrémie 135 mEq/l
- kaliémie 5,1 mEq/l

La malade est asséchée. Elle pèse 49 kg et a perdu 9,200 kg.

#### CONCLUSION

En l'absence d'une diurèse sodique nette entraînée par le triamterène puis par l'amiloride, l'administration de spiroolactone provoque une très forte natriurie sans élévation concomitante de la kaliurie.



OBSERVATION N° II

Mme **FUR.** agée de 61 ans présente une cirrhose éthylique avec oedèmes et ascite. Son poids est de 56,500 kg.

EXAMENS BIOLOGIQUES on note à l'entrée:

- natrémie 135 mEq/l
- kaliémie 3,7 mEq/l
- urée sanguine 0,18 g/l
- natriurie 3mEq/24h
- kaliurie 28 mEq/24h

EVOLUTION

-- La malade est mise au régime désodé puis après une semaine de repos sans modification de la diurèse sodée reçoit des gluco-corticoïdes pendant 13 jours qui ne modifient pas la diurèse.

-- Mme F... reçoit ensuite:

. 30 mg d'amiloride pendant 6 jours. La diurèse sodique maxima observée est de 35 mEq/24h, la diurèse potassique étant de 28mEq/24h

. puis 60 mg d'amiloride pendant 6 jours. La diurèse sodique maxima observée est de 85 mEq/24h, la diurèse potassique étant de 30 mEq/24h. L'urée sanguine est à 0,18 g/l, la kaliémie à 3,8 mEq/l, la natrémie à 135 mEq/l.

Le poids est à 54,600 kg.



-- Devant l'absence d'assèchement on administre 600 mg de spiro lactone pendant 10 jours.

La diurèse sodique maxima atteint alors 185 mEq/24h, la diurèse potassique étant de 30 mEq/24h.

A la fin du traitement:

- urée sanguine 0,20 g/l
- natrémie 136 mEq/l
- kaliémie 4,2 mEq/l

La malade a perdu 7,200 kg et est asséchée: elle pèse 47,400 kg.

### CONCLUSION

Malgré l'administration d'une très forte dose d'amiloride, la diurèse sodique est insuffisante pour permettre l'assèchement de l'ascite. L'administration de spiro lactone accroît beaucoup la natriurie sans élévation concomitante de la kaliurie.

---



OBSERVATION N° III

Mme. YVE.. agée de 58 ans, présente une cirrhose éthylique avec ascite et oedèmes. Son poids est de 61,300 kg.

EXAMENS BIOLOGIQUES

- kaliémie 4,3 mEq/l
- natrémie 135 mEq/l
- urée sanguine 0,15 g/l
- Na<sup>+</sup> urinaire 9 mEq/24h
- K urinaire 15 mEq/24h

EVOLUTION

-- La mise au repos avec régime désodé, puis la prescription de glucocorticoïdes ne déclenchent pas de diurèse sodique.

-- La malade reçoit donc 300 mg de triamterène par jour. Dans un premier temps la diurèse sodique s'élève nettement à 100 mEq/24h au sixième jour pour atteindre un maximum de 130 mEq au seizième jour, la kaliurie étant respectivement de 20 mEq/24h et de 24 mEq/24h.

Dans un second temps la natriurie baisse progressivement à 66 mEq au 18<sup>ème</sup> jour et 3 mEq au 20<sup>ème</sup> jour.

Le ralentissement de la perte de poids traduit aussi la diminution progressive de l'action du triamterène.





La kaliémie est à 4,3 mEq/l, la natrémie à 136 mEq/l et l'urée sanguine à 0,18 g/l: la malade pèse 58,400 kg.

-- La malade reçoit alors, l'administration de triamterène à la dose de 300 mg/24h étant continuée, une dose moyenne de 300 mg de spiro lactone par 24h.

-- On note l'ascension rapide de la natriurie à 92 mEq/24h, au 4eme jour de l'association (kaliurie 20 mEq/24h) puis à 130 mEq/24h, la kaliurie étant de 18 mEq/24h au 6eme jour.

La malade perd pendant cette période 5 kg: elle pèse 53,300 kg. Elle est pratiquement asséchée, mais on note l'accroissement de la kaliémie à 6,1 mEq/l, natrémie 134 mEq/l, urée sanguine 0,25 g/l.

Le traitement est arrêté et 5 jours après la kaliémie est revenue à 4,9 mEq/l.

### CONCLUSION

Devant la diminution progressive de l'activité du triamterène, on associe une dose moyenne de spiro lactone. La natriurie s'élève et la malade est asséchée. La kaliurie ne varie pas, mais on note une hyperkaliémie.

---



OBSERVATION N° IV

Mme ARM., agée de 41 ans présente une cirrhose éthylique avec ascite et oedèmes. Elle pèse 53,400 kg.

EXAMENS BIOLOGIQUES, on note à l'entrée:

- natrémie 133 mEq/l
- kaliémie 3,8 mEq/l
- urée sanguine 0,12 g/l
- Na urinaire 6 mEq/24h
- K urinaire 24 mEq/24h

EVOLUTION

-- Après repos et régime désodé, puis administration de gluco-corticoïdes on ne note aucune reprise de la diurèse sodée.

-- La malade reçoit alors: 300 mg de triamterène pendant 8 jours. La diurèse sodique maxima obtenue est de 50 mEq/24h, la diurèse potassique étant de 18 mEq/24h. La kaliémie est alors à 4 mEq/l, la natrémie à 133 mEq/l et l'urée sanguine à 0,17 g/l. Le poids est de 52 kg.

-- Devant cette élévation insuffisante de la natriurie la malade reçoit, en plus des 300 mg de triamterène, 300 mg de spiro lactone pendant 7 jours.



La natriurie obtenue est considérable, atteignant au maximum 240 mEq/24h  
la kaliurie étant de 28 mEq/24h.

La malade est asséchée. Elle pèse 46,300 kg.

En fin de traitement :

- natrémie 133 mEq/l
- kaliémie 5,2 mEq/l
- urée sanguine 0,25 g/l

#### CONCLUSION

Devant l'insuffisance de l'action natriurétique du triamtérène, on  
ajoute une dose moyenne de spiro lactone qui entraîne une natriurie  
considérable, sans élévation de la kaliurie.

---



OBSERVATION N° V

M.CAS. 46 ans présente un syndrome oedémato-ascitique lié à une cirrhose éthylique. Son poids est de 62 kg.

EXAMENS BIOLOGIQUES, on note à l'entrée:

- natrémie 133 mEq/l
- kaliémie 4,6 mEq/l
- urée sanguine 0,18 g/l
- natriurie 4 mEq/24h
- kaliurie 36 mEq/24h

La clearance de la créatinine est de 80 ml/mn

EVOLUTION

-- Le malade est mis au régime désodé, puis après quelques jours de repos sans modification de la diurèse, reçoit des gluco-corticoïdes pendant 9 jours. La diurèse sodique ne dépasse pas 14 mEq/24h. L'urée est à 0,20 g/l, la natrémie à 132 mEq/l et la kaliémie à 3,9 mEq/l.

-- M.C... reçoit ensuite 300 mg de triamterène par 24h pendant 18 jours. La diurèse sodique s'élève alors à 89 mEq/24h et la kaliurie à 59 mEq/24h. L'urée sanguine est alors à 0,22 g/l, la natrémie à 131 mEq/l et la kaliémie à 4,2 mEq/l. Le malade pèse alors 58,200 kg.





-- M.C... reçoit alors 600 mg de spiro lactone pendant 12 jours. La diurèse sodique passe à 78 mEq, puis à 99 mEq puis atteint les chiffres considérables de 130 mEq et enfin de 198 mEq/24h. La diurèse potassique qui atteint 130 mEq/24h lors d'un dosage ne dépasse pas 60 mEq/24h lors des autres dosages.

A la fin du traitement:

- urée sanguine 0,28 g/l
- natrémie 128 meq/l
- kaliémie 5,1 meq/l

Le malade sort asséché. Il pèse 48,700 kg.

### CONCLUSION

En l'absence d'une diurèse sodique suffisamment prolongée entraînée par le triamterène, l'administration de spiro lactone provoque une très forte élévation de la natriurie. Si la kaliurie est dosée une fois à 130 mEq/24h, elle ne dépasse pas 60 mEq lors des autres dosages: il n'existe pas d'élévation proportionnelle des deux diurèses. D'ailleurs la kaliémie est à 5,1 mEq en fin de traitement.



OBSERVATION N° VI

Mme PER. est hospitalisée en mars 70 pour syndrome oedémato-ascitique d'origine éthylique. Son poids est de 48,600 kg. Lors d'une précédente hospitalisation les gluco-corticoïdes n'ont pu déclencher de diurèse sodée.

EXAMENS CLINIQUES

On note:

- kaliémie 3,2 mEq/l
- natrémie 134 mEq/l
- urée sanguine 0,16 g/l
- natriurie 1 mEq/24h
- kaliurie 18 mEq/24h

La clearance de la créatinine est de 33 ml/mn.

EVOLUTION

-- Mme P... est traitée par triamtérène à la dose de 300 mg/24h pendant 3 semaines. La diurèse sodique se maintient alors pendant 15 jours à 30 mEq/24h, la diurèse ~~potassique~~ à 20 mEq/24h cependant que la kaliémie ne dépasse pas 4,3 mEq/l. Mais l'urée sanguine atteint le chiffre d'alarme de 0,80 g/l.



-- Devant ce taux d'urée sanguine élevée et la persistance de l'ascite, on fait une pause thérapeutique de 15 jours. La kaliémie est alors à  $3,3 \text{ mEq/l}$ , la natrémie à  $129 \text{ mEq/l}$  et l'urée sanguine s'est normalisée à  $0,25 \text{ g/l}$ .

La diurèse sodique est de  $3 \text{ mEq/24h}$ , la diurèse potassique de  $30 \text{ mEq/24h}$ . Le poids est de 47 kg.

-- L'importance de l'ascite fait alors prescrire un traitement par la spiro lactone pendant 15 jours à la dose de 200 mg, puis de 300 mg/24h, puis de 400 mg/24h.

Dès que l'on atteint cette dose de 400 mg/24h la diurèse sodique passe à  $78 \text{ mEq}$ , puis atteint à 3 dosages successifs les chiffres considérables de  $232 \text{ mEq}$ ,  $215 \text{ mEq}$  et  $214 \text{ mEq/24h}$ , pour retomber ensuite à  $68 \text{ mEq/24h}$ . La kaliémie est alors à  $5 \text{ mEq}$ , la natrémie à  $129 \text{ mEq}$  et l'urée sanguine à  $0,26 \text{ g/l}$ .

La diurèse potassique n'a pas dépassé  $60 \text{ mEq/24h}$ .

La malade pèse alors 39,700 kg. Elle est pratiquement asséchée et a perdu 9 kg.

### CONCLUSION

En l'absence de diurèse sodique suffisante entraînée par le triamterène l'administration de spiro lactone à la dose modérée entraîne une très importante natriurie sans élévation concomitante de la kaliurie. On note par ailleurs que l'insuffisance rénale fonctionnelle en rapport



OBSERVATION N° VII

Mme **STE.** agée de 66 ans est hospitalisée pour cirrhose oedémato-ascitique d'origine éthylique. Il s'agit de la seconde hospitalisation pour ascite.

La malade pèse 64,300 kg.

EXAMENS BIOLOGIQUES

On note à l'entrée:

- natrémie 132 mEq/l
- kaliémie 4,1 mEq/l
- urée sanguine 0,22 g/l
- natriurie 2,5 mEq/24h
- kaliurie 17 mEq/24h

La clearance de la créatinine est de 37 ml/mn.

EVOLUTION

-- La malade est mise au repos, au régime désodé, puis reçoit des gluco-corticoïdes pendant 10 jours. La diurèse sodique demeure presque nulle (10 mEq/24h) cependant que la diurèse potassique atteint 45 mEq/24h. L'urée sanguine est à 0,33 g/L, la natrémie à 136 mEq/l et la kaliémie à 3,8 mEq/l.

-- Un traitement par triamterène est alors institué à la dose de 300 mg par jour. Mais l'élévation de l'urée sanguine à 0,90 g/l fait pratiquer une pause thérapeutique de 15 jours.





L'urée sanguine est alors à 0,22 g/l, la kaliémie à 3,8 mEq/l et la natrémie à 132 mEq/l.

La malade pèse 61,800 kg.

-- Un second traitement par triamterène est alors institué devant la persistance préoccupante de l'ascite, à la dose de 200 mg/24h pendant 12 jours.

La diurèse sodique ne dépasse pas 13 mEq/24h. On ne note cette fois aucun signe d'insuffisance rénale fonctionnelle.

-- Un traitement par la spiro lactone est alors institué à la dose de 600 mg/24h pendant 15 jours.

La natriurie atteint les chiffres importants de 100, 125, puis 164 mEq/24h, la diurèse potassique étant de 39 mEq/24h.

A la fin du traitement :

- urée sanguine 0,24 g/l
- kaliémie 3,9 mEq/l
- natrémie 131 mEq/l

La malade pèse 49,800 kg et elle est asséchée.



CONCLUSION

En l'absence de diurèse sodique suffisante entraînée par le triamtérène il est vrai à des doses très modérées, l'administration de spiro lactone déclenche une abondante diurèse sodique qui permet l'assèchement de l'ascite, sans élévation notoire de la diurèse potassique. Par ailleurs on relève que l'insuffisance rénale fonctionnelle observée lors de l'administration de 300 mg de triamtérène ne se reproduit pas avec 600 mg de spiro lactone.

---



OBSERVATION N° VIII

Mme BOM., 41 ans, est hospitalisée pour cirrhose ascitique. Son poids est de 43 kg.

Mme B... est mise 8 jours au repos avec régime désodé, puis aux glucocorticoïdes pendant 12 jours. On ne note alors aucune reprise de la diurèse sodique.

EXAMENS BIOLOGIQUES

On note alors:

- natrémie 127 mEq/l
- kaliémie 3,4 mEq/l
- urée sanguine 0,12 g/l
- natriurie 1 mEq/24h
- kaliurie 18 mEq/24h

EVOLUTION

-- Un traitement par triamterène à la dose de 300 mg/24h est alors institué pendant 28 jours. On note une reprise de la diurèse sodique: 26, puis 59, puis 117 mEq/24h, la diurèse potassique étant à 28 mEq/24h. Mais cette natriurie s'abaisse peu à peu à 69, 26 puis 1 mEq/24h. L'urée sanguine est à 0,10 g/l, la natrémie à 130 mEq/l, la kaliémie à 3,9 mEq/l. La malade conserve son ascite, son poids est de 41,500 kg.



-- Devant la persistance de l'ascite on prescrit alors un traitement comportant, en plus de 300 mg de triamterène 300 mg de spiro lactone. pendant 7 jours. Dès le troisième jour la diurèse sodique atteint 145, puis 139 mEq/24h, la kaliurie étant à 47 mEq/24h. La malade pèse 34,500 kg au septième jour. Elle est asséchée. Le risque de déshydratation fait arrêter le traitement.

A la fin du traitement:

- urée sanguine 0,26 g/l
- natrémie 120 mEq/l
- kaliémie 4,5 mEq/l

Après 8 jours d'arrêt du traitement, la natrémie est remontée à 128 mEq/l

### CONCLUSION

En l'absence d'assèchement de l'ascite entraînée par le triamterène l'administration supplémentaire de spiro lactone à la dose modérée de 300 mg/24h entraîne une natriurie suffisante sans élévation marquée de la kaliurie.

La chute de natrémie à 120 mEq/l indique ici que le traitement a été trop prolongé de 2 ou 3 jours.

---





OBSERVATION N° IX

M.DUR.. 57 ans est hospitalisé pour syndrome oedémato-ascitique lié à une cirrhose éthylique. Son poids est de 81,600 kg.

EXAMENS BIOLOGIQUES

On note à l'entrée:

- natrémie 125 mEq/l
- kaliémie 3,2 mEq/l
- urée sanguine 0,18 g/l
- natriurie 49 mEq/24h
- kaliurie 33 mEq/24h

EVOLUTION

-- M.D... est mis pendant 6 jours au repos avec régime désodé mais la natriurie tombe à 18 mEq/24h

-- M.D... reçoit ensuite des gluco-corticoïdes pendant 15 jours: la diurèse sodique demeure très faible. On note à l'issue une natriurie à 8 mEq/24h, et une kaliurie à 54 mEq/24h. La natrémie est à 129 mEq/l la kaliémie à 3,1 mEq/l et l'urée sanguine à 0,25 g/l. Le poids est identique.

-- M.D... reçoit alors du triamterène à la dose de 300 mg/24h pendant 10 jours.



La diurèse sodique s'élève à 183 mEq/24h, la kaliurie étant de 77 mEq/24h au huitième jour du traitement. A l'issue, l'urée sanguine est de 0,24 g/l la kaliémie à 4,2 mEq/l et la natrémie à 130 mEq/l.

Le malade pèse 78,600 kg.

-- Devant la persistance de l'ascite on prescrit alors la spiro lactone à la dose de 600 mg/24h pendant 6 jours. La diurèse passe de 2 l à 3,5 l, la natriurie atteint les chiffres considérables de 220, puis 240 puis 340 mEq/24h, la diurèse potassique étant respectivement de 64, puis 67, puis 130 mEq/24h.

Le malade est asséché, son poids est de 68,500 kg et il a perdu 10 kg en 6 jours.

A la fin du traitement:

- urée sanguine 0,35 g/l
- kaliémie 5,7 mEq/l
- natrémie 122 mEq/l

La pause thérapeutique prescrite amène la normalisation biologique (urée sanguine 0,18 g/l, kaliémie 4 mEq/l, natrémie 132 mEq/l) sans reconstitution de l'ascite.

CONCLUSION: En l'absence de diurèse sodée suffisamment prolongée entraînée par le triamterène, la prescription de spiro lactone déclenche une très abondante diurèse sodique. L'augmentation de la kaliurie laisse néanmoins une kaliémie à 5,7 mEq en fin de traitement.

---



## METHODE D'ETUDE

Sur le plan de la surveillance clinique et biologique on a mesuré 2 fois par semaine les électrolytes sanguins (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) l'urée sanguine, la kaliurie et la natrémie.

Dans certains cas, on a évalué la filtration glomérulaire par la clearance de la créatinine endogène (V, VI, VII, VIII), voire le volume plasmatique par le T I824.

Cliniquement on a vérifié régulièrement les variations de poids 2 fois par semaine, et la diurèse a été notée chaque jour.

Cette surveillance s'est avérée suffisante si l'on considère que l'on a alterné les pesées et les examens biologiques bi-hebdomadaires, ce qui revenait en fait à apprécier 4 fois par semaine les résultats du traitement.

Cependant, en cas de diurèse hydro-sodée très importante déterminée par la spiro lactone, les examens devront être effectués chaque jour, afin d'arrêter le traitement avant la survenue d'une déshydratation.

Quoi qu'il en soit, dans tous les cas s'impose l'examen clinique quotidien.

---



## RESULTATS

### A) RESULTATS CLINIQUES

- Ils sont appréciés par la régression, puis la disparition du syndrome oedémato-ascitique lors de l'examen clinique quotidien de ces malades.

Quantativement, la diurèse volumique quotidienne, et surtout la courbe pondérale permettent de chiffrer cette régression.

- Dans la majorité des cas l'hospitalisation a été prolongée, soit qu'un début de diurèse obtenue par le triamterène ou l'amiloride ait incité à poursuivre ce traitement (II, V, VIII, IX).

soit qu'un début d'insuffisance rénale fonctionnelle ait amené, au contraire, à interrompre tout traitement diurétique pendant 15 jours, délai nécessaire à la normalisation biologique et clinique (VI, VII).

- Dans les 9 cas étudiés, l'assèchement grâce à l'utilisation de la spiro lactone a été obtenu en 15 jours ou moins, un délai de 6 ou 7 jours étant même suffisant chez certains malades (III, IV, VIII, IX). La perte de poids, variable, atteint 12 kg chez l'un des malades (VII).

- Il faut enfin souligner que, l'assèchement obtenu, l'arrêt de la thérapeutique diurétique est suivi d'une résurgence du





syndrome oedémato-ascitique, avec effondrement de la diurèse sodique, ce qui pose le difficile problème du traitement ambulatoire d'entretien et de la surveillance biologique en particulier.

## B) RESULTATS BIOLOGIQUES

### - ACTION SUR LA DIURESE HYDRIQUE

La diurèse hydrique s'est constamment élevée dans les 9 cas étudiés. Cette élévation est d'autant plus marquée que cette diurèse était basse avant traitement. L'élévation est toujours supérieure à 1 litre, dépassant même 4 litres chez un malade (V).

### - ACTION SUR LA DIURESE SODIQUE

La diurèse sodique s'élève aussi rapidement. Déjà nette au troisième-quatrième jour, elle atteint en général son maximum vers le septième jour du traitement par la spiro lactone. Il semble que l'accroissement de la diurèse sodique soit beaucoup plus marqué que celui de la diurèse aqueuse. L'apport sodé quotidien étant d'environ 1,5 g par jour soit 60 mEq/24h, on note:

- une élévation de 100 à 150 mEq/24h: 2 cas (III, VIII)
- une élévation de 150 à 200 mEq/24h: 3 cas (II, V, VII)
- une élévation de 200 à 250 mEq/24h: 2 cas (IV, VI)
- une élévation supérieure à 300 mEq/24h dans 2 cas (I, IX).

En fait, la diurèse sodée étant quasi-nulle au départ sa valeur absolue en représente pratiquement l'élévation.



## - ACTION SUR LA DIURESE POTASSIQUE

L'action sur la diurèse potassique est variable

- chez 6 malades sur 9 elle est augmentée de façon modérée (I,II,IV,VI,VIII)

- dans 2 cas elle est équivalente ou diminuée (III,VII)

- enfin chez 2 de nos malades (V,IX) elle atteint lors d'un dosage, l'important chiffre de 130 mEq/24h, la diurèse sodique étant respectivement aux taux de 198 et 340 mEq/24h et la diurèse hydrique à 5 et 3,5 litres. Elle ne dépasse cependant pas 60 et 67 mEq/24h lors des autres dosages.

Au total il faut souligner que si, chez quelques malades, la diurèse potassique augmente, son élévation n'est pas proportionnelle à l'élévation de la diurèse sodique.

## - ACTION SUR LA NATREMIE

La natrémie reste stable ou diminue très légèrement dans 7 cas sur 9. Chez 2 autres malades (VIII,IX) on note cependant un abaissement très important, respectivement à 120 mEq/l et 122 mEq/l qui fait arrêter le traitement, l'assèchement étant obtenu. Ces 2 cas soulignent l'importance de la surveillance d'un traitement par la spiro lactone, un traitement trop prolongé même de 1 ou 2 jours suffisant à provoquer une déshydratation, vu la puissance de ce diurétique et son effet d'accumulation (24).



Natrémie, kaliémie, urée sanguine et poids seront donc vérifiés quotiennement si l'action de la spiro lactone apparaît d'emblée très forte, ce qui peut être apprécié sur le chiffre de la diurèse hydrique, mesuré chaque jour.

#### - ACTION SUR LA KALIEMIE

Dans tous les cas la kaliémie est augmentée sous spiro lactone. Cette élévation est de l'ordre de  $1 \text{ mEq/l}$ . On note cependant dans un cas (VII) une élévation minime de 3,8 à 3,9  $\text{mEq/l}$ , et, par contre dans un autre cas (III) une importante élévation de 4,3 à 6,1  $\text{mEq/l}$ , sans troubles cardiaques, mais nécessitant l'arrêt du traitement.

Enfin, chez les 2 malades, qui avaient présenté lors d'un dosage une kaliurie relativement importante (V, IX), la kaliémie, néanmoins, est passée respectivement de 4,2 à 5,1 et de 4,2 à 5,7  $\text{mEq/l}$ .

#### - ACTION SUR L'UREE SANGUINE

On note dans les 9 observations une légère élévation de l'urée sanguine dont le taux ne dépasse en aucun cas 0,35 g/l.

Chez les 2 malades (VI, VII) qui ont présenté une insuffisance rénale fonctionnelle après triamterène nécessitant une pause thérapeutique de 15 jours, l'urée sanguine ne s'élève pratiquement pas après administration de spiro lactone.

---



TRAITEMENT PAR SPIROLACTONE

Variations biologiques observées

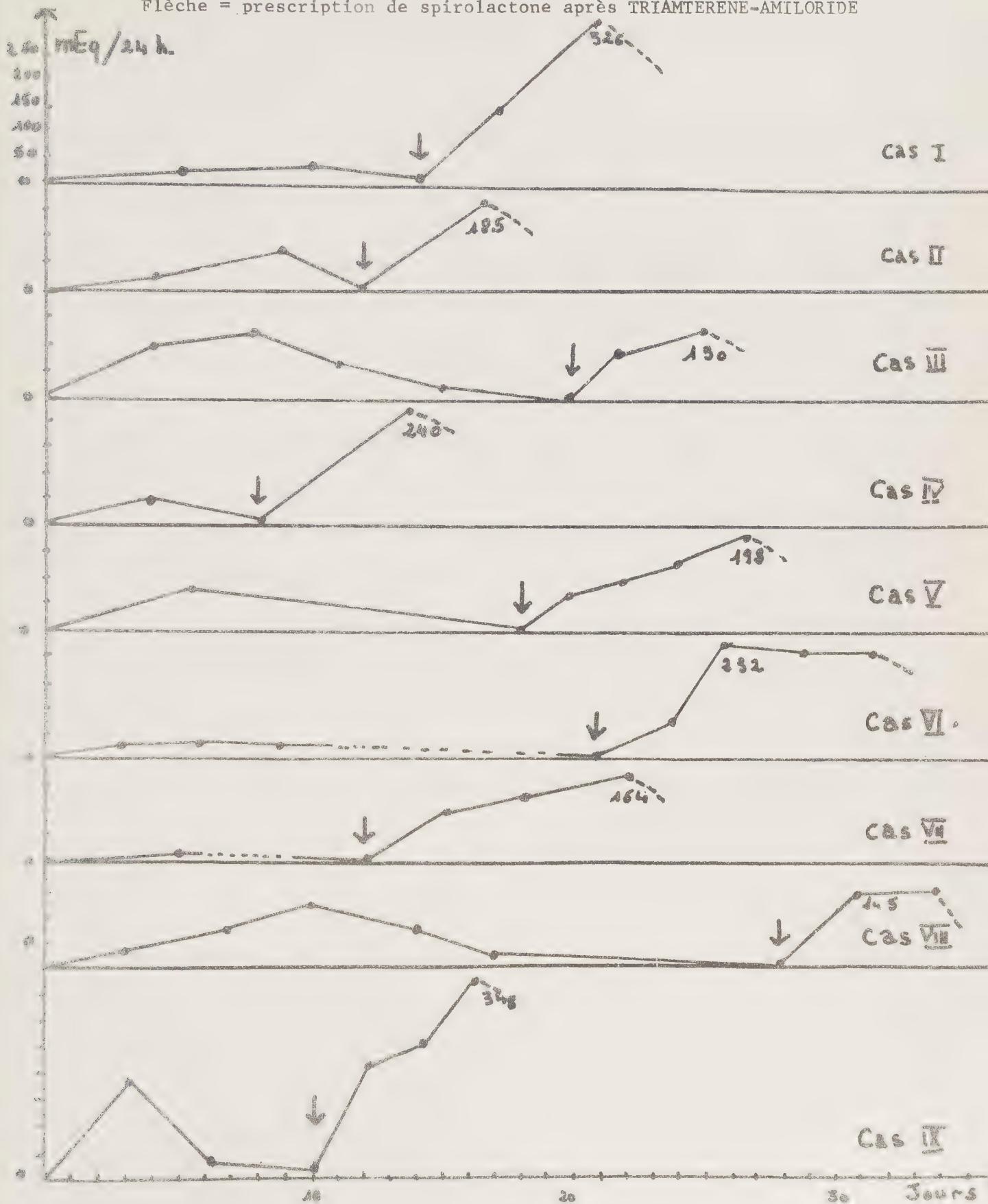
| N°   | Urée<br>sanguine<br>g/l | K <sup>+</sup><br>sanguin<br>mEq/l | Na <sup>+</sup><br>sanguin<br>mEq/l | Kaliurie<br>maxima<br>mEq/24 h | Natriurie<br>maxima<br>mEq/24 h | Durée<br>jours | Poids<br>différencé<br>kg | OBSERVATIONS                                  |
|------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------------------------|
| I    | 0,17/0,22               | 4/5,1                              | 133/135                             | 20/25                          | 12/326                          | 12             | - 9                       |                                               |
| II   | 0,18/0,20               | 3,8/4,2                            | 135/136                             | 28/30                          | 8/185                           | 10             | - 7,2                     |                                               |
| III  | 0,18/0,25               | 4,3/6,1                            | 136/134                             | 18/23                          | 18/130                          | 6              | - 5,1                     | Normalisation<br>après arrêt du<br>traitement |
| IV   | 0,17/0,25               | 4/5,2                              | 133/133                             | 18/28                          | 6/240                           | 7              | - 5,7                     |                                               |
| V    | 0,22/0,28               | 4,2/5,1                            | 131/128                             | 59/130                         | 3/198                           | 12             | - 9,5                     |                                               |
| VI   | 0,25/0,26               | 3,3/5                              | 129/129                             | 30/60                          | 3/232                           | 15             | - 9                       |                                               |
| VII  | 0,22/0,24               | 3,8/3,9                            | 132/131                             | 27/39                          | 2/164                           | 15             | - 12                      |                                               |
| VIII | 0,10/0,26               | 3,9/4,5                            | 130/120                             | 28/47                          | 1/145                           | 7              | - 7                       | Normalisation<br>après arrêt du<br>traitement |
| IX   | 0,24/0,35               | 4,2/5,7                            | 130/122                             | 77/130                         | 7/340                           | 6              | - 10                      | Normalisation<br>après arrêt du<br>traitement |





TABLEAU 2 - EVOLUTION DE LA NATRIURIE

Flèche = prescription de spirolactone après TRIAMTERENE-AMILORIDE





## DISCUSSION

La discussion à l'issue de cette étude se propose d'envisager les trois aspects suivants du problème:

- en premier lieu:quelle est la signification biologique des faits observés.

- en secon lieu:quelle est la place exacte de la spiro lactone dans le traitement du syndrome oedémato-ascitique.

- en troisième lieu:quel schéma de traitement des oedèmes cirrhotiques peut on proposer.

### I) SIGNIFICATION BIOLOGIQUE DES FAITS OBSERVES

- Le mode d'action du triamtérène et de l'amiloride, d'une part, de la spiro lactone d'autre part, diffère au niveau du tube distal (24).

- Triamtérène et amiloride agissent sur l'échange tubulaire Na-K, sans que la présence d'aldostérone soit nécessaire:ils sont en effet actifs chez l'animal surrénélectomisé, où ils entraînent un accroissement important de la natriurie. Cette similitude d'action explique (1), que l'utilisation du triamtérène ne permette pas d'obtenir la diurèse sodée nécessaire à l'assèchement des oedèmes, là où l'amiloride ne l'a pas obtenue.



- Par contre la présence de l'aldostérone est nécessaire à l'action de la spiro lactone. Celle-ci est en effet inactive lorsque l'aldostérone n'est pas sécrétée, par exemple chez l'animal surrénalectomisé, où, de surcroît, elle inhibe l'action des injections d'aldostérone. On comprend donc qu'elle puisse être efficace là où triamterène et amiloride n'ont pu obtenir d'assèchement.

Des études cliniques ont montré (27), par ailleurs, que l'association de fortes doses de spiro lactone et de triamterène chez un sujet ascitique, détermine une natriurie nettement supérieure à celle provoquée par ces deux corps séparément.

Tous ces faits confirment cette différence d'action et, dans notre étude, la spiro lactone entraîne une natriurie élevée qui n'a pu être obtenue par l'administration de triamterène ou d'amiloride.

-- L'effet de ces trois diurétiques sur la kaliurie, grossièrement similaire, est cependant assez complexe.

Dans cette étude on peut en effet noter que l'excrétion urinaire de  $K^+$  ne s'est pas accrue (I, II, III, IV), ou s'est accrue modérément (V, VI, VII, VIII, IX) après administration de triamterène ou d'amiloride.

La prescription de spiro lactone semble avoir eu des effets plus nuancés. Chez 6 malades on note une stabilité ou une élévation modérée de la kaliurie. Mais, dans 3 cas (V, VI, IX) la kaliurie est doublée, atteignant même lors d'un dosage le taux de  $130 \text{ mEq}/24\text{h}$ .

Cependant on peut toujours considérer ces diurétiques comme épargnant le potassium: la diurèse potassique, même importante



n'est jamais proportionnelle à la diurèse sodée obtenue, et le chiffre de la kaliémie après traitement n'est pas abaissé, comme on le voit après utilisations des benzothiazines, de l'acide étacrynique ou du furosémide.

Quelle explication proposer pour cette élévation relative de la kaliurie, élévation non constante mais cependant observée.

Deux hypothèses peuvent être soulevées:

- LA PREMIERE HYPOTHESE est d'ordre thérapeutique.

En effet, il faut considérer qu'avant toute prescription de diurétiques, ces malades sont traités par de fortes doses de delta-cortisone. L'échec de ce traitement entraîne l'arrêt des corticoïdes, réalisé de façon dégressive et prolongée.

La nécessité de ne pas prolonger outre mesure des hospitalisations déjà lourdes, impose l'utilisation de diurétiques alors que des doses moindres mais parfois importantes de gluco-corticoïdes sont prescrites. Cette association, jointe à l'instabilité hydro-électrolytique de l'organisme du cirrhotique, peut rendre compte de ces variations mal expliquées, encore qu'actuellement la déplétion potassique par traitement cortisonique ne semble pas constante (18).

- UNE SECONDE HYPOTHESE a été formulée dans une étude récente sur l'amiloride (17). On note dans ce travail la diminution ou la stabilité





de la kaliurie pour des diurèses sodées inférieures à 150 mEq/24h, la stabilité ou l'augmentation de la kaliurie pour des diurèses sodées supérieures à 150 mEq/24h.

On a émis l'idée d'une sécrétion accrue d'aldostérone, répondant à la forte diurèse sodique provoquée par ce diurétique, et augmentant la sécrétion rénale du potassium par augmentation des échanges Na-K (17).

Cependant, si, chez certains de nos malades (V, VI, IX), une diurèse sodique égale ou supérieure à 200 mEq s'accompagne d'une kaliurie élevée, chez d'autres (I, IV) une diurèse sodique aussi abondante ne s'accompagne pas de modification sensible de la kaliurie.

Cette discordance demeure donc sans explication.

-- Il est également intéressant d'analyser l'action de ces diurétiques sur l'échange tubulaire  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ .

On admet généralement que ces diurétiques agissent sur cet échange en le bloquant plus ou moins. Or, les faits que nous rapportons semblent beaucoup plus complexes.

En effet, l'addition au triamterène de spiro lactone accroissant fortement la natriurie, ces deux corps entraînant par des mécanismes divers un blocage de l'échange distal  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , cette association devrait entraîner une diminution importante de la kaliurie.

Or, chez les 3 malades où cette association a été réalisée (III, IV, VIII) ainsi que dans une publication récente (26)



on observe que ce n'est pas le cas: la kaliurie croît légèrement.

Il est possible de proposer une explication de la discordance de l'action de l'association triamtérène-spirolactone sur la réabsorption du  $\text{Na}^+$ , qui est inhibée, et sur la sécrétion du  $\text{K}^+$ , qui est paradoxalement accrue, dans des proportions modérées, il est vrai.

Nous rappellerons donc très rapidement les principales données concernant le transport rénal du  $\text{K}^+$  et la kaliurie (23). Comme on le sait la sécrétion distale est partiellement sous la dépendance d'un échange ionique dans lequel du  $\text{Na}^+$  qui se trouve dans la lumière tubulaire distale est échangé avec des ions  $\text{K}^+$  ou  $\text{H}^+$  sortant des cellules tubulaires.

Cet échange dépend de plusieurs facteurs dont les variations ne peuvent être systématisées:

- le rapport de concentration  $\text{K}^+/\text{H}^+$  dans les cellules tubulaires, rapport variant suivant l'équilibre acido-basique.

- la concentration du  $\text{K}^+$  extra-cellulaire qui semble favoriser la sécrétion d'aldostérone (23).

- la quantité du  $\text{Na}^+$  présent dans la lumière tubulaire distale, proportionnelle à la sécrétion du  $\text{K}^+$ , et l'on sait que le  $\text{Na}^+$  tubulaire distal est accru par les diurétiques proximaux, par les diurétiques osmotiques et par l'accroissement de la filtration glomérulaire.



Si l'on ajoute que les cellules du cirrhotique fixent mal le  $K^+$  on comprend que la sécrétion de  $K^+$ , et transport du  $Na^+$  de la lumière tubulaire distale, ne sont pas entièrement liés, et que des agents pharmaco-dynamiques peuvent agir indépendamment sur l'un ou l'autre de ces mouvements ioniques.

D'ailleurs, chez l'une de nos malades (III) l'administration de triamtérène et de spiro lactone associés a entraîné une forte augmentation de la kaliémie, augmentation non expliquée par une baisse de la kaliurie. Ce fait illustre bien l'indépendance qui existe chez le cirrhotique ascitique, entre la kaliémie, la kaliurie et le  $K^+$  corporel (23). En effet, chez la plupart de ces malades, avant tout traitement, la kaliurie est déjà basse, et ne rend pas compte de la carence potassique corporelle et de la baisse de la kaliémie. A l'opposé une forte déplétion urinaire de  $K^+$ , entraînée par exemple par des diurétiques proximaux, expliquera facilement l'aggravation de l'hypokaliémie et de la carence potassique corporelle.

-- Enfin, les raisons pour lesquelles la spiro lactone a agi sur le tube distal alors que ce dernier était réfractaire à l'action du triamtérène et de l'amiloride sont inconnues. Si une insuffisance rénale fonctionnelle sévère qui entraîne l'absence d'action des diurétiques distaux a pu être invoquée dans ces deux observations (VI, VI), elle ne peut rendre compte de cette action chez nos 7 autres malades.



## II) PLACE DE LA SPIROLACTONE DANS LE TRAITEMENT DES MALADES CIRRHOTIQUES

Afin d'envisager les indications respectives du triam-  
térène ou de l'amiloride d'une part, de la spirolactone d'autre part,  
dans le traitement de l'ascite cirrhotique, il faut souligner que ces  
malades sont toujours à la merci d'une insuffisance rénale sévère,  
qui impose la plus grande prudence thérapeutique.

Cette insuffisance rénale sévère peut se présenter  
sous quatre formes (22), que l'on peut différencier sur le plan clini-  
que et biologique. Il s'agit:

### I°) d'insuffisance rénale par association d'une NEPHRITE VRAIE

Des lésions rénales sont observées dans de nombreux  
cas de cirrhose revêtant parfois l'aspect de la "glomérulo sclérose  
hépatique". On doit la redouter lorsque certains caractères appa-  
raissent d'emblée:

- diurèse hydrique normale
- urée sanguine élevée, parfois supérieure à 1 g/l alors que  
la concentration de l'urée urinaire est basse
- la tension artérielle est souvent élevée, avec lésion des  
vaisseaux rétinien au FO
- natrémie et kaliémie sont normales
- la filtration glomérulaire est abaissée
- le volume plasmatique est souvent élevé





## 2°) d'insuffisance rénale par HEMORRAGIE DIGESTIVE

- la diurèse hydrique est abaissée jusqu'à 500 ml
- l'urée sanguine élevée, ce qui est normal vu la réabsorption sanguine, ainsi que la concentration uréique urinaire
- la tension artérielle est basse
- natrémie et kaliémie sont normales
- la filtration glomérulaire est basse
- le volume sanguin est diminué, cette diminution affectant plus le volume érythrocytaire que le volume plasmatique, de reconstitution rapide

Ce tableau cède à l'arrêt de l'hémorragie et au rétablissement circulatoire. La persistance d'une urée sanguine et urinaire élevée doit faire redouter la poursuite de l'hémorragie, en particulier lorsque la natrémie s'élève, l'augmentation de la concentration uréique urinaire réalisant alors une diurèse osmotique avec élimination d'eau sans sodium.

3°) l'insuffisance rénale IATROGENE par ponctions d'ascite ou diurétique réalise le troisième tableau.

Chez un malade sous diurétique on note l'apparition de troubles de la conscience à type de torpeur et de désorientation.

.Sur le plan biologique apparaissent:



- une élévation de l'urée sanguine avec diminution de la concentration uréique urinaire
- la tension artérielle est basse
- la natrémie s'abaisse parfois jusqu'à 120 mEq/l
- la kaliémie s'élève, du moins si l'on utilise des diurétiques distaux
- la filtration glomérulaire peut s'abaisser jusqu'à 20ml/mn
- le volume plasmatique est diminué

Le caractère fondamental de cette insuffisance rénale est, en principe du moins, sa réversibilité lors de la pause thérapeutique.

4°) enfin, l'insuffisance rénale FONCTIONNELLE TERMINALE du cirrhotique réalise le quatrième tableau.

La natriurie relativement conservée dans l'insuffisance iatrogène est ici effondrée, avec une oligurie parfois inférieure à 500 ml/24h.

Les perturbations biologiques sont équivalentes mais aggravées, en particulier l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie, l'hypoalbuminémie et la baisse de la filtration glomérulaire.

Quant au volume plasmatique, il est très abaissé. A la fin de son évolution, son homéostasie est atteinte et ses diminutions ne sont plus suivies d'une restauration complète.

Cette insuffisance rénale, qui semble en rapport avec



une diminution du flux plasmatique rénal, est fonctionnelle car elle survient en l'absence de lésion histologique décelable et en l'absence de thérapeutique agressive. Elle est le plus souvent irréversible .

Mais ce n'est que dans quelques cas que l'on a pu voir évoluer, malgré l'arrêt thérapeutique , une insuffisance rénale iatrogène vers cet état irréductible.

Quelles indications conservent les diurétiques distaux devant ces tableaux d'insuffisance rénale?

- dans l'insuffisance rénale par NEPHRITE ASSOCIEE la réponse aux diurétiques distaux est conservée (22) . Mais il faudra être très prudent lors de leur administration, une élévation de l'azotémie et surtout de la kaliémie justifiant une pause thérapeutique.

- dans l'insuffisance rénale par HEMORRAGIE DIGESTIVE , on devra s'assurer de la normalisation de l'urée sanguine et urinaire avant d'envisager tout diurétique.

- l'insuffisance rénale IATROGENE , que nous avons observée chez 2 malades (VI, VII), impose un arrêt thérapeutique rapide. La pause thérapeutique, associée à des perfusions d'albumine humaine (25), amène, dans la grande majorité des cas, une régression rapide de cette insuffisance rénale fonctionnelle, à condition de la déceler à temps, et permet la reprise ultérieure du traitement diurétique ainsi que nous l'avons constaté.



- enfin l'insuffisance rénale FONCTIONNELLE TERMINALE contre-indique tout diurétique quel qu'il soit.

Les indications respectives des diurétiques distaux dépendent donc de l'appréciation du risque d'insuffisance rénale chez le cirrhotique.

Le triamtérène et l'amiloride sont généralement utilisés: en effet, leur action est moins brutale et moins puissante que celle de la spiro lactone. La diurèse hydrique modérée qu'ils provoquent rend plus improbable le risque de déshydratation, car il n'existe pas chez eux de phénomène d'accumulation (26,8).

Par contre l'effet d'accumulation de la spiro lactone rend son maniement plus difficile, imposant l'arrêt du traitement avant assèchement des oedèmes. Ce fait, joint à la puissance diurétique de ce produit, montre que le risque essentiel est celui d'une hyperammoniémie et de tous les signes de l'encéphalopathie porto-cave.

L'explication que l'on peut proposer de cette hyperammoniémie est une diminution importante de la perfusion hépatique avec abaissement proportionnel de la détoxication, explication évoquée aussi dans la genèse de l'hyperammoniémie après anastomose porto-cave, pour une part du moins (9).

Devant cette insuffisance rénale fonctionnelle, il faut, bien sûr arrêter le traitement par la spiro lactone.

On pourra alors administrer des perfusions d'albumine humaine et de mannitol, ou de glucosé hypertonique à 10%, l'albumine





permettant parfois, en augmentant la pression oncotique, de diminuer l'accumulation hydro-sodique interstitielle, les solutés hypertoniques relançant la diurèse par phénomène osmotique.

Après la normalisation des examens biologiques sanguins on pourra à nouveau administrer, avec prudence, la spiro lactone, parfois à doses plus modérées, toujours en cures discontinues, alternées avec les perfusions d'albumine (25).

Ainsi, l'existence de nombreux cas répondant à la spiro lactone, alors qu'ils deviennent résistants au triamterène ou à l'amiloride, montre que ce diurétique garde une place certaine dans le traitement des oedèmes cirrhotiques, où son action apparaît très remarquable.

Les contre-indications à l'utilisation des diurétiques distaux demeurent donc, à l'issue de notre étude :

- L'INSUFFISANCE RENALE FONCTIONNELLE DU CIRROTIC<sup>H</sup>QUE : l'urée sanguine devra être inférieure à 0,30 g/l, la natrémie supérieure à 130 mEq/l et la filtration glomérulaire à 40 ml/mn.

- L'EXISTENCE RECENTE D'UNE HEMORRAGIE DIGESTIVE

- LES ANTECEDENTS REPETES d'hémorragies digestives ou d'encéphalopathie porto-cave.

- LES INSUFFISANCES HEPATIQUES GRAVES, avec ascite énorme



associée à dénutrition ,ictère, très grosse altération de l'état général, troubles de la conscience et souvent pathologie infectieuse surajoutée.

Ces contre-indications seront particulièrement formelles pour la spirolactone, une déshydratation éventuelle, chez ces malades, étant souvent gravisime.

Enfin, en cours de traitement toute élévation de l'urée sanguine et de la kaliémie incitera à la plus grande prudence.

III) QUEL SCHEMA THERAPEUTIQUE PEUT-ON PROPOSER à l'issue de cette discussion?

DANS UN PREMIER TEMPS on prescrira le repos au lit avec régime désodé modéré, c'est à dire apportant 3 g de ClNa/24h soit environ 60 mEq de sodium , pendant 8 jours. Un régime désodé trop strict, de l'ordre de 500 mg de Na par 24h est en effet à proscrire pour son action anorexigène .

DANS UN SECOND TEMPS, en l'absence de diurèse sodique spontanée, on administrera des gluco-corticoïdes, pendant 8 à 10 jours.

DANS UN TROISIEME TEMPS , en cas d'absence d'action diurétiques des gluco-corticoïdes, on administrera triamterène ou amiloride aux doses de 300 mg ou 30 mg par 24h pendant 8 à 10 jours.



DANS UN QUATRIEME TEMPS, en cas d'action inefficace ou insuffisante de ces deux corps, on utilisera la spiro lactone à la dose maximum de 600 mg/24h, en prenant soin d'arrêter le traitement avant l'assèchement complet. La surveillance de la kaliémie et de l'urée sanguine sera particulièrement soigneuse.

Bien entendu, si l'équilibre hydroélectrolytique du malade est limite, mais ne contre-indique pas formellement l'utilisation de la spiro lactone, les doses seront réduites à 400 voire 300 mg/24h, éventuellement en traitement discontinu.

Il est encore possible de les réduire dès l'obtention d'une diurèse sodée suffisante avec la dose d'attaque de 600 mg/24h.

C'est dire que la prescription de spiro lactone ne peut être entièrement schématisée. Elle dépend essentiellement de l'appréciation par le thérapeute de l'équilibre clinique et biologique du malade et de l'évolution de cet équilibre.

Par ailleurs, là encore, on évitera de prescrire un régime désodé trop strict car son association à des diurétiques puissants augmenterait le risque de déshydratation. On doit donc se contenter d'une négativation raisonnable du bilan sodique.

LES PETITES PONCTIONS D'ASCITE, de 1 litre environ seront réservées aux ascites très résistantes et lorsque l'utilisation de diurétiques entraîne des poussées répétées d'hyperazotémie. On les réalisera 2 fois par semaine le malade étant alors soumis à un régime désodé strict.

La surveillance biologique doit en être rigoureuse car ces ponctions lorsqu'elles sont répétées risquent d'aggraver l'insuffisance rénale fonctionnelle (22).



Enfin, à ce stade d'insuffisance rénale, la restriction liquidienne à 1 litre par 24h est souhaitable afin de lutter contre l'hyponatrémie (21), ainsi qu'une reprise éventuelle de la delta-cortisone pour son effet général.

#### QUELS RESULTATS PEUT-ON ATTENDRE DE CES TRAITEMENTS?

Nous choisirons parmi plusieurs une étude statistique qui semble particulièrement intéressante (5,21)

- chez 10 % des malades le repos avec régime désodé amène un assèchement spontané de l'ascite (28).

- chez 30 % des malades, les gluco-corticoïdes déclenchent la diurèse sodique, et l'assèchement persiste souvent après arrêt du traitement, si l'on respecte les prescriptions hygiéno-diététiques.

- enfin 60 % des ascitiques sont justiciables d'un traitement diurétique, amenant un assèchement qui ne subsiste pas, en général, à l'arrêt du traitement.

Un pourcentage non négligeable de ces malades devient tôt ou tard résistant à l'action diurétique du triamterène ou de l'amiloride et peut être traité par la spiro lactone.

Enfin, il faut encore souligner que l'insuffisance rénale fonctionnelle iatrogène récidivante, imposant l'arrêt des diurétiques, est de mauvais pronostic, et aboutit parfois à un état irréductible.





LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN AMBULATOIRE comportera essentiellement:

- le régime désodé modéré ,sans alcool et le repos
- la prescription de triamterène à la dose de 300 mg par 24h 4jours par semaine,ou de spiro lactone à la dose de 300 mg par 24h 3jours par semaine,une pause thérapeutique de 4 jours s'avérant suffisante pour éviter tout accident.

La surveillance de ce traitement comportera la pesée hebdomadaire et le dosage mensuel de l'urée sanguine,de la kaliémie et de la natrémie.

Un examen clinique soigneux sera alors nécessaire: en particulier,la survenue de troubles de la conscience à type de torpeur dont il faudra prévenir l'entourage du malade ,sera interprétée comme un signe de déshydratation avec hyperammoniémie,justifiant l'arrêt du traitement diurétique ,ainsi que des examens cliniques et biologiques plus fréquents.

L'absence de normalisation du taux des électrolytes sanguins imposera l'hospitalisation.

En outre,toute pathologie surajoutée ,de nature infectieuse en particulier,devra inciter à la plus grande prudence thérapeutique chez ces malades très fragiles.



## TRAITEMENT D'ATTAQUE

TRAITEMENT D'ENTRETIEN  
AMBULATOIRE

REPOS COUCHE  
REGIME DESODE

diurèse  
sodée

diététique

pas de diurèse

DELTA-CORTISONE

diurèse  
sodée

diététique

pas de diurèse

TRIAMTERENE

diurèse  
sodée

diététique  
+ trt. d'entretien  
+ surveillance  
biologique

pas de diurèse

SPIROLACTONE

diurèse sodée

diététique  
+ trt. d'entretien  
+ surveillance biologique  
très stricte

- pas de diurèse
- ou déshydratation
- ou contre-indication

MILIEU HOSPITALIER  
SEULEMENT

Albumine  
Solutés hypertoniques  
Petites ponctions  
Delta-cortisone

diurèse  
sodée

diététique stricte  
+ surveillance biologique  
rigoureuse  
+ abstention  
thérapeutique  
+ réhospitalisations



CIRRHOSE ASCITIQUE NON COMPLIQUEE

---

I. REPOS COUCHE : 8 à 10 jours

Régime désodé modéré

- pas de sel
- pas de produit fini alimentaire du commerce

2. DELTA-CORTISONE ,40 mg/24h: 8 à 10 jours

puis posologie dégressive

Régime désodé modéré

3. TRIAMTERENE , 300 mg/24h, ou AMILORIDE ,30 mg/24h

Régime désodé modéré

4. SPIROLACTONE

- 600 mg/24h .Arrêt 2-3 jours avant assèchement
- ou 600 mg/24h .Puis 300-400 mg dès diurèse sodée satisfaisante
- ou 300-400 mg/24h à équilibre limite

Régime désodé modéré

5. TRAITEMENT AMBULATOIRE

- triamtérène 300 mg 4 jours/semaine
- ou spiro lactone 300 mg 3 jours/semaine

Régime désodé modéré.



TABLEAU 5

# CIRRHOSE ASCITIQUE COMPLIQUEE

---

## 1. PREMIERE POUSSEE D'INSUFFISANCE RENALE

- Pause thérapeutique de 15 jours
- Normalisation: reprise des diurétiques distaux
  - . traitement discontinu: 4 jours/semaine:
    - 300 mg triamterène ou spiro lactone
  - . perfusion d'albumine en alternance

## 2. INSUFFISANCE RENALE RECIDIVANTE

- Régime désodé strict: 500 mg Na/24h
  - . tenir compte de la teneur en Na des aliments naturels
- Restriction liquidienne : 1 litre/24h
- Petites ponctions: 1 litre 2 fois/semaine
- Perfusion d'albumine: 2 fois/semaine
- Perfusion de solutés hypertoniques
- Delta-cortisone 30-40 mg/jour
- Arrêt des diurétiques





TABLEAU 6

## SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT PAR DIURETIQUES DISTAUX

## I. AVANT TRAITEMENT

- ionogramme sanguin :  
natrémie, kaliémie, urée sanguine .
- natriurie, kaliurie/24h
- ammoniémie
- clearance créatinine
- volume plasmatique éventuellement

## II. EN COURS DE TRAITEMENT

- poids: bi-hebdomadaire
- ionogramme sanguin: bi-hebdomadaire
- ionogramme urinaire: bi-hebdomadaire
- diurèse volumique: chaque jour

## III. EN CAS D'INSUFFISANCE RENALE

- poids: chaque jour
- ionogramme sanguin: chaque jour
- ammoniémie: contrôle
- clearance créatinine: contrôle
- volume plasmatique: contrôle
- urée urinaire: contrôle

## IV. AMBULATOIRE

- ionogramme sanguin : mensuel
- poids: hebdomadaire



## RESUME ET CONCLUSION

---

Le traitement de la RETENTION HYDRO-SALINE des cirrhotiques alcooliques avec syndrome oedémato-ascitique a été considérablement renouvelé au cours des dernières années.

La grande ponction évacuatrice d'ascite ,avec l'énorme déplétion protéique et hydro-électrolytique entraînée,est devenue exceptionnelle.

L'introduction successive dans notre arsenal thérapeutique des gluco-corticoïdes,des sali-diurétiques et surtout des diurétiques distaux épargnant le potassium tels que triamtérène,amiloride et spiro lactone,est pratiquement venue à bout de l'ascite résistante du cirrhotique.

Cependant plusieurs types d'ACCIDENTS rendent parfois malaisée sinon dangereuse l'utilisation des diurétiques puissants:

- accidents hypokaliémiques
- accidents de déshydratation et d'insuffisance rénale fonctionnelle grave,cés accidents étant eux-mêmes souvent accompagnés du déclenchement d'une encéphalopathie porto-cave.

Les premiers sont le fait des sali-diurétiques,qui ne devraient plus être prescrits dans les oedèmes ascitiques.

Les seconds sont le fait des diurétiques distaux épargnant le potassium:la spiro lactone en particulier,par son effet



d'accumulation peut être responsable de déshydratation grave.

LE TRAVAIL PRESENTE ,se propose de montrer que la spiro lactone conserve cependant des indications précises, car elle permet d'obtenir une diurèse sodique satisfaisante là où l'action du triamterène ou de l'amiloride n'a pu l'obtenir ou a été insuffisante.

- 9 observations sont rapportées, de malades atteints de cirrhose éthylique avec oedèmes et ascite.

- la prescription successive sous régime désodé ,de gluco-corticoïdes ,puis de triamterène ou d'amiloride n'a pas permis d'obtenir l'assèchement. Chez ces 9 malades, la spiro lactone a alors été utilisée.

Les résultats sur la diurèse sodique ont été constamment bons, permettant l'assèchement de l'ascite dans tous les cas, sans accident notable d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Les résultats sur la diurèse potassique ont été plus variables, mais en aucun cas il n'existe de déplétion potassique, appréciée, du moins, sur le taux de la kaliémie.

La variation des électrolytes sanguins est modérée:

- l'urée reste inférieure à 0,35 g/l
- la natrémie supérieure à 129 mEq/l sauf dans 2 cas
- la kaliémie est notée une seule fois à 6 mEq/l, mais se normalise à l'arrêt du traitement.

La tolérance est donc bonne dans l'ensemble.



AU COURS DE LA DISCUSSION on envisage successivement:

LA SIGNIFICATION BIOLOGIQUE des faits observés.

On insistera en particulier sur les modes d'action différents du triamtérène et de l'amiloride d'une part, de la spiro lactone d'autre part, au niveau du tube distal.

L'effet de ces trois diurétiques sur la kaliurie est étudié: ces trois diurétiques épargnant le potassium déterminent cependant rarement une baisse de la kaliurie. Celle-ci peut même augmenter modérément ou rester stable. Plusieurs hypothèses sont soulevées, cherchant à expliquer ce fait paradoxal.

L'action complexe de ces diurétiques sur l'échange tubulaire Na-K est aussi abordée. On peut conclure à la relative indépendance chez le cirrhotique entre kaliémie, kaliurie et K<sup>+</sup> corporel échangeable.

Enfin, les raisons pour lesquelles la spiro lactone agit sur le tube distal alors qu'il est réfractaire aux autres diurétiques distaux, sont inconnues.

Le second point envisagé est LA PLACE DE LA SPIROLACTONE dans le traitement des oedèmes cirrhotiques.

L'insuffisance rénale du cirrhotique doit rendre prudent l'utilisation des diurétiques.

Celle-ci se présente sous 4 formes:

- insuffisance rénale par association d'une néphrite vraie
- insuffisance rénale par hémorragie digestive





- insuffisance rénale iatrogène
- insuffisance rénale fonctionnelle terminale du cirrhotique

La surveillance clinique, le dosage des électrolytes sanguins et urinaires, la mesure de la filtration glomérulaire et du volume plasmatique permettent de préciser le type d'insuffisance rénale en cause.

Les INDICATIONS RESPECTIVES DES DIURETIQUES DISTAUX en dépendent.

En général, on prescrit d'abord triamtérène ou amiloride car leur action est plus douce et leur maniement plus facile.

- la spiro lactone, par son effet d'accumulation et la puissance de son action diurétique, risque de provoquer une insuffisance rénale iatrogène et une déshydratation avec hyperammoniémie.

- mais elle conserve cependant des indications certaines là où les autres diurétiques distaux ont échoué, à condition d'en respecter les contre-indications:

- . insuffisance rénale avec urée sanguine supérieure à 0,30 g/l, natrémie inférieure à 130 mEq/l, filtration glomérulaire inférieure à 40 ml/mn
- . hémorragie récente ou répétée
- . insuffisance hépatique grave

On envisage en troisième lieu UN SCHEMA THERAPEUTIQUE des oedèmes cirrhotiques:

- repos au lit avec régime désodé
- puis administration de gluco-corticoïdes
- puis utilisation des diurétiques distaux si l'assèchement



n'est pas obtenu:

- . triamtérène ou amiloride dans un premier temps
- . spiro lactone en cas d'échec de ces deux diurétiques
- en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle répétée, on peut envisager des perfusions d'albumine humaine.
- les petites ponctions associées au régime désodé strict, sont réservées dans notre schéma aux ascites résistantes aux diurétiques lorsque ceux-ci entraînent des poussées répétées d'hyperazotémie.

Enfin un dernier point est abordé: le difficile  
TRAITEMENT AMBULATOIRE des malades asséchés, et sa surveillance.

EN CONCLUSION, en dehors des contre-indications exposées on est en droit de dire que l'utilisation des diurétiques distaux, et de la SPIROLACTONE en particulier, vient presque toujours à bout du syndrome oedémato-ascitique résistant du cirrhotique.

---

VU ET PERMIS D'IMPRIMER LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

30 MARS 1971 R. MALLET

VU:

Le Doyen de la Faculté  
de Médecine. XAVIER BICHAT,

J. BAUMANN

VU:

Le Président de Thèse,  
M. CONTE



## B I B L I O G R A P H I E

---

- 1)- BABA W.I., TUDHOPE G.R. et WILSON G.M.-  
Site and mechanism of action of the diurétique triamterene.  
Clin.Sci., 27, 181, 1964.
- 2)- BABA W.I., THUDOPE G.R. et WILSON G.M.-  
Triamterene new diuretic drug, II.  
Clinical trial in oedematous patients.  
Brit.Med.J., 2, 760, 1964.
- 3)- BULL M.B. et LARAGH J.H.-  
Amilorid: a potassium sparing natriuretic agent.  
Circulation, 38, 45, 1968.
- 4)- CATTAN R., J.B. BAILLIERE et fils  
Colloque sur la spiro lactone. Evian 4-5 juin 1962.
- 5)- Centre hospitalier d'Argenteuil.  
9<sup>eme</sup> journée médicale. 8 février 1970 .p.37.
- 6)- GINSBERG D.J., SAAD A. et GABUZDA G.J.  
Metabolic studies with the diuretic triamterene in patients  
with cirrhosis ascites.  
New Engl.J.Med., 271, 1229, 1964.
- 7)- GIRARD M. et PLANCHER M.  
Essais thérapeutiques du triamterène dans le traitement de  
27 cas de cirrhose éthylique avec ascite.  
Lyon Med., 19, 1221, 1963.



- 8)- GIRARD M., PLANCHER M., RONDELET J.-

Essai du triamterène dans le traitement des oedèmes  
cirrhotiques et néoplasiques.

J. de Méd. de Lyon, 1047, 115-154, 1964.

- 9)- MAILLARD J.N. et RUEFF B.-

Indications et résultats des anastomoses porto-caves  
chez les malades atteints de cirrhoses hépatiques.

Rev. de Méd., 17, 1006, 1970.

- 10)- MOUKHEIBIR N.W. et KIRKENDALL W.M. -

Effect of amipramizide (MK 870) on electrolyte and water  
balance in patients with cirrhosis of the liver.

Clin.Res., 13, 425, 1965.

- 11)- NAGANT DE DEUXCHAINES C., BUSSET R., COLLET R.A. et MACH R.S.-

Exchangeable K in wasting, amyotrophy, heart disease and  
cirrhosis of the liver .

Lancet, 1, 681, 1961.

- 12)- REYNOLDS T.B. et PELLE H.C.-

Effect of a new diuretic, amipramizide (MK 870) in patients  
with cirrhosis and ascites.

Clin.Res., 14, 262, 1966.

- 13)- ROBERTI A., TRAVERSO H., VESIN P., VIGUIE R. et BLANCHON P.-

Etude du Na et du K échangeables et des lipides extracel-  
lulaires dans les cirrhoses éthyliques.

Sem.Hop.Paris, 42, 1714, 1967.





I4)- ROBERTI A., TRAVERSO H. et VIGUIE R.-

Action d'un nouveau diurétique ( triamtérène) dans le traitement des cirrhoses ascitiques.

Arch.Mal.App.Dig.,52,971,1963.

I5)- SHALDON S. et RYDER J.A.-

Use of pteridine diuretic (triamterene) in treatment of hepatic ascites.

Brit.Med.J.,2,764,1962.

I6)- SINGH B.N. , RICHMOND D.E., WILSON J.D., SIMMONDS H.A.

et NORTH J.D.K.-

Evaluation of MK 870: a new potassium sparing diuretic.

Brit.Med.J.,I,143,1967.

I7)- THIRIEAU-MICHAUT M.-

Etude de l'action d'un nouveau diurétique, l'amiloride, dans 30 cas de cirrhose ascitique.

Thèse, Paris, p;2,3,5,1969.

I8)- TRAVERSO H.D., RAYNAUD C., BLANCHON P., ROBERTI A., VESIN P.,

VIGUIE R. et KELLERSHOHN C.-

Etude des clearances de l'inuline et du PAH, du débit cardiaque, du Na et du K échangeables et des liquides extra-cellulaires au cours de l'évolution de la cirrhose du foie.

Rev.int.Hepatol.,I6,1377,1966.

I9)- VESIN P.-

Diuretic therapy in hepatic cirrhosis.

Lancet,II,1424,1966.



## 20)- VESIN P.-

Le métabolisme du potassium chez l'homme.

Pr.Med.,77,n° 50,1853-1854,1969.

## 21)- VESIN P.-

Le traitement des cirrhoses ascitiques.

Les cahiers du collège de médecine.A paraître (1971)

## 22)- VESIN P.-

L'insuffisance rénale sévère du cirrhotique ascitique.

Schweiz.Med.Wschr.,97,15,477-484,1967.

## 23)- VESIN P.-

Métabolisme du potassium chez l'homme.Données de la physiologie normale.

Pres.Med.,77,44,1571-1574,1969.

## 24)- VESIN P.-

Traitement des oedèmes cirrhotiques par le triamterène, l'amiloride et la spiro lactone.Nouveaux faits cliniques et biologiques.

Schweiz.Med.Wschr.,II,400 (1971).

## 25)- VESIN P. et TRAVERSO H.-

Association de l'albumine intraveineuse aux diurétiques dans les cirrhoses ascitiques graves.

Schweiz.Med.Wschr.,94,293,1968.

## 26)- VESIN P.,ROBERTI A. et VIGUIE R. -

Action de l'amiloride (MK 870) sur le métabolisme hydro-électrolytique du cirrhotique ascitique.

Schweiz.Med.Wschr.,99,21,1969.



- 27)- VESIN P., RUEFF B., TRAVERSO H., HIRSH-MARIE et CATTAN R.-  
Un diurétique d'un type nouveau, le triamtérène (2,4,7-  
-triamino-6-phénylptéridine). Résultats dans les oedèmes  
cirrhotiques et néoplasiques.  
Bull.Soc.Med.Hôp.Paris, II4,47,1963.
- 28)- VESIN P., TRAVERSO H. et CATTAN R.-  
L'assèchement spontané des oedèmes cirrhotiques.  
Sem.Hôp.Paris, 40,14,1964.
- 29)- VESIN P., TRAVERSO H. et ROBERTI A.-  
Action des gluco-corticoïdes et des salidiurétiques  
sur la filtration glomérulaire et le volume plasma-  
tique dans la cirrhose ascitique.  
Schweiz.Med.Wschr., 97,477,1967.
- 30)- VEYRAT R., MULLER A.F. et MACH R.S.-  
Editorial: les hyperaldostéronismes secondaires.  
Pr.Méd. 77, n° 6 189-190, 1969.
-







